Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich.

Über das

Wachstum des Adeno-Carcinoms der Leber.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

von

Paul Heussi, prakt. Arzt,
von Mühlehorn (Kt. Glarus).

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. RIBBERT.

ZÜRICH
ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI
1898.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich.

Über das

Wachstum des Adeno-Carcinoms der Leber.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Zürich

von

Paul Heussi, prakt. Arzt,
von Mühlehorn (Kt. Glarus).

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. RIBBERT.

ZÜRICH
ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI
1898.

Dem Andenken

meines lieben Bruders!

Obwohl in der Litteratur schon verschiedene Fälle von Adeno-Carcinom der Leber beschrieben worden sind, so wurde doch noch nicht ausreichend auf ihr Wachstum eingegangen. Mit diesem befasst sich besonders eingehend Prof. Siegenbeek van Heukelom, der in Ziegler's Beiträgen zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie, Bd. 16, Jahrgang 1894 eine Arbeit aus dem Boerhaave Laboratorium in Leiden erscheinen liess. Er beschreibt darin drei eigene Beobachtungen von Adeno-Carcinom der Leber aus den Jahren 1889 und 90, nachdem er zuerst 31 schon früher von andern Autoren veröffentlichte Fälle kurz erwähnt hat, und kommt dabei zu der Überzeugung, dass die Leberzellen den Mutterboden für die Geschwulst bilden.

Nun wurde uns von Hrn. Prof. Ribbert ein weiterer Fall derselben Neubildung zugewiesen, bei dem wir an Hand von mikroskopischen Präparaten seine Entstehung im Vergleich zu derjenigen, wie sie Siegenbeek van Heukelom in seinen Fällen gefunden hat, untersuchen wollen.

Wir haben es zu thun mit der Leber eines 59jährigen Mannes, der am 5. April 1898 auf der medizin. Klinik des Kantonsspitals Zürich gestorben ist und am folgenden Tage im patholog. Institut seziert wurde. Im Sektionsbericht finden wir (im Auszug) folgende für uns wichtige Aufzeichnungen:

Magere Leiche, mit icterischer Verfärbung von Kopf, Hals und Armen. Oedeme sind keine vorhanden. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle findet man in derselben ca. 1 1/2 Liter flüssiges Blut. Die Leber überragt den Rippenbogen unbedeutend.

Beim Durchschneiden der Vena cava inf. wird ein Geschwulstknoten durchschnitten, der bis zum Herzen reicht, jedoch am Eintritt der Vena cava inf. in dasselbe an der Wandung angewachsen ist. In der Mitte dieses Knotens findet man eine ganz aus Galle bestehende Partie.

Der Magen zeigt mit der Unterfläche des linken Leberlappens eine Verwachsung, die leicht zu trennen ist. Im Hilus der Leber kleine Drüsen. Vena cava inf. bis an die Leber und auch hinter ihr frei. Vena port. leer.

Die Gallenblase ist stark gefüllt mit zäher, hellgelber Galle.

Die Leber ist stark vergrössert. Ihre Dimensionen sind folgende: In der Quere 29 cm.; von vorn nach hinten 22 cm. und ihre grösste Dicke 12 cm. Ihr Gewicht beträgt 3802 gr. Beide Lappen nehmen an der Vergrösserung teil. Der rechte enthält zahlreiche prominente Geschwulstknoten von Stecknadelkopf- bis Nussgrösse. Zwei Knoten sind sogar faustgross; der eine von ihnen springt gegen das Zwerchfell vor, und seine Oberfläche ist mit demselben verwachsen. Er ist sehr weich, so dass er ohne weiteres einreisst. In der Verwachsung finden sich Blutcoagula. Der linke Leberlappen ist grobknollig, ebenfalls durchsetzt mit zahlreichen grössern und kleinern Knoten von elastischer, zum Teil weicher Consistenz. Auf der Schnittfläche ist fast der ganze linke Lappen eingenommen von einem

faustgrossen Knoten, der ein mehrlappiges Aussehen hat und von praller Consistenz und grüngelblicher Farbe ist. Er bildet scharfe Grenzen gegen das Lebergewebe, das an die Peripherie der Leber gedrängt ist. Der rechte Lappen zeigt auf dem Durchschnitt die zwei schon erwähnten faustgrossen Knoten, von denen der eine erweicht und zerrissen ist; der andere verhält sich wie derjenige im linken Lappen. Ausser diesen sieht man noch eine Anzahl kleinerer, ebenfalls weicher Knoten von grauroter bis hellgrüner Farbe. Es ist nur wenig Lebergewebe erhalten geblieben; dasselbe ist transparent und von blassgrauer Farbe.

Beim Aufschneiden der Vena cava inf. zeigt sich der beim Herzen erwähnte Knoten, der sich in einem Ast der Vena hepat. fortsetzt. Diesem Knoten entspricht im Lebergewebe ein solcher, der mit ihm in Verbindung steht.

Machen wir uns gleich an die Besichtigung der mikroskopischen Präparate, die in folgender Weise gefärbt sind: Die Präparate werden zuerst mit Haemalaun tingiert, so dass die Kerne blau werden. Dann werden sie mit Säurefuchsinpicrinsäure behandelt, wodurch die Bindegewebsfasern einen roten Ton annehmen. Darauf kommen sie in eine wässerige Lösung von Orange für 1/4—1 Minute, und nun in Alkohol, Oel, Balsam. Das Protoplasma der Leberzellen färbt sich bei diesem Verfahren intensiv dunkelgelb, das der Tumorzellen bleibt fast farblos oder hat einen leicht bläulichen Ton. Auf diese Weise ist es möglich, Leber- und Tumorzellen aufs Schärfste abzugrenzen, so dass man fast jeder einzelnen Zelle ansehen kann, um was es sich handelt.

Bei den einen Präparaten sieht man schon mit blossem Auge, jedoch besser mit schwacher Vergrösserung grössere und kleinere Geschwulstknötchen, die sich durch ihre dunklere Färbung deutlich von ihrer heller gefärbten Umgebung, nämlich von der sie einschliessenden, schmalen bindegewebigen Kapsel und dem normalen Lebergewebe abheben. Die Tumorelemente sind in bald breitern, bald schmälern Zügen angeordnet, die in der Mitte der Knoten meist aus vielen Zellreihen zusammengesetzt sind, am Rande jedoch oft nur aus einer Zellreihe. Diese Zellreihen strahlen oft nicht radiär vom Mittelpunkt des Tumors aus, sondern erscheinen im Ganzen eher concentrisch gelagert und nehmen so eine parallele Anordnung an zu den gleichfalls concentrisch um den Tumor sich anordnenden Leberzellenreihen, was zum Teil die Folge einer Verdrängung dieser letztern durch die rundlichen Tumorknoten ist. Diese Präparate bieten im Übrigen für unsere Untersuchungen kein weiteres Interesse dar, denn hier liegt eine Abgrenzung zwischen Neubildung und Lebergewebe wegen der dazwischen liegenden, schmalen Bindegewebsschicht ohnehin klar zu Tage.

Uns interessiert viel mehr eine Reihe anderer Präparate, auf denen mit blossem Auge eigentlich so viel wie nichts von Geschwulstbildung zu sehen ist. Bei schwacher Vergrösserung treten nur so kleine Nester von Tumorzellen hervor, die durch keine Kapsel gegen ihre Umgebung abgegrenzt sind, sondern in das Lebergewebe überzugehen scheinen. Sie differenzieren sich gegen dasselbe eigentlich nur durch ihre dunklere Färbung.

Betrachten wir jedoch diese Präparate mit starker Vergrösserung, so fallen uns zuerst wieder verschiedene Stellen durch ihre stärkere Färbung auf. Es sind dies Herde der Neubildung, die im heller gefärbten normalen Lebergewebe wie zerstreut liegen. Versuchen wir nun, einige solche Stellen genau, wie sie sich uns darbieten, zu beschreiben.

Da haben wir inmitten von normalen Leberbälkchen und dicht an sie anstossend drei Bälkchen der Neubildung. Eines von ihnen enthält nur sieben Geschwulstzellen, die zwei andern sind ganz mit solchen angefüllt. Diese Zellen sind teils rundlich, teils länglich, teils vielseitig gestaltet. Sie liegen ganz locker an einander, aber eine jede ist ganz scharf von der benachbarten getrennt. Sämtliche Geschwulstzellen in diesen drei Bälkchen sind etwas kleiner als die normalen Leberzellen in ihrer Umgebung; ihre Kerne dagegen sind etwas grösser als diejenigen der Leberzellen und an ihrer Peripherie meist unregelmässig eingekerbt. Ausserdem sind ihre Kerne mehr gekörnt, als es diejenigen der Leberzellen sind. Auch das Protoplasma des Zellleibes ist mehr gekörnt als dasjenige der Leberzellen. Was die Färbung anbelangt, so ist das Protoplasma der Leberzellen gelb, die Kerne hellblau; das Protoplasma der Tumorzellen dagegen ist fast farblos oder vielleicht leicht hellrot, die Kerne sind dunkelblau und infolge dessen stark hervortretend. Bei zwei Geschwulstbälkchen, wo dieselben an die Leberbälkchen anstossen, ist ganz deutlich zu sehen, wie die Zellen und auch die Kerne der erstern etwas abgeplattet und in die Länge gezogen sind; aber noch mehr ist dies der Fall bei den angrenzenden

Leberzellen. Es scheint einem sogar, dass deren Leib infolge von Verdrängung durch die Tumorzellen kleiner geworden und am Rande etwas eingehöhlt sei. Aber immer ist eine Grenzlinie zwischen Geschwulst- und Leberzellen ganz genau zu sehen, selbst da, wo einzelne Geschwulstzellen ausserhalb der Bälkchen liegen. Stellenweise bemerkt man zwischen einzelnen Tumorzellen kleine, gelbe, unregelmässig geformte, körnchenartige Gebilde eingestreut, die als Galle anzusehen sind, ein Beweis, dass die Neubildung selbst Galle produziert.

An einer andern Stelle desselben Präparates finden wir zahlreiche kleine Gruppen von Tumorzellen (ca. 5—12 Zellen bilden eine Gruppe), teils am Rande eines Acinus, teils in einem solchen selbst gelegen. Hier ist keine deutliche Balkenstruktur der Leber-Acini und auch nicht der Tumorzellen mehr zu erkennen. Diese letztern, von verschiedener Grösse, liegen ganz unregelmässig zwischen den Leberzellen zerstreut und lassen sich von ihnen ebenfalls durch ihre im Ganzen geringere Grösse, durch ihre stärkere Körnung sowohl des Protoplasmas als auch der Kerne und durch ihre am Rande unregelmässig geformten Kerne deutlich unterscheiden. Ferner ist das Protoplasma der Tumorzellen viel heller gefärbt als dasjenige der Leberzellen, während es sich bei den Kernen gerade umgekehrt verhält. Auch hier sieht man ganz deutlich eine scharfe Grenze zwischen Geschwulst- und Leberzellen; die letztern werden von den erstern geradezu verdrängt, auch sind sie zum Teil kleiner als normale Leberzellen und sehr oft etwas abgeplattet. Gebilde jedoch, die noch zum Teil das Aussehen von Leberzellen, zum Teil schon

dasjenige von Tumorzellen hätten und deswegen als Übergangsformen angesehen werden könnten, sind nirgends zu finden. Auch an dieser Stelle bemerkt man unregelmässig zwischen den Tumorzellen zerstreut liegende Gallenkonkremente.

Auf einem andern Präparat sehen wir ein im Durchschnitt längliches venöses Blutgefäss, das eine Anzahl rote Blutkörperchen enthält. An zwei Seiten desselben ist eine Geschwulstpartie angelehnt, die zum Teil aus Zellzügen, zum Teil aus Zellgruppen, zum Teil auch aus unregelmässig angeordneten Zellen besteht. Alle diese Zellen verhalten sich zu den Leberzellen, was ihre Färbung und Beschaffenheit anbelangt, wie schon oben beschrieben worden ist. Auch ist ihre Begrenzung nach den dem Blutgefäss abgewendeten Seiten die gleiche, wie schon vorher angegeben worden ist. Hingegen finden wir hier 3 rundliche Gebilde, die grösser sind, als gewöhnliche Tumorzellen. Um ein fast farbloses, gekörntes Innere liegen im Kreise herum ca. 10—20 dunkelblau gefärbte Kerne. Es sind dies nichts anderes als Riesenzellen.

Haben wir im Vorhergehenden gesagt, dass ausser in den Präparaten, die eigentlich die Geschwulstknötchen schon von blossem Auge durch ihre dunklere Färbung von der umgebenden hellern Bindegewebskapsel und dem hellern Lebergewebe unterscheiden lassen, in den andern Präparaten mit blossem Auge keine Geschwulstbildung und mit schwacher Vergrösserung nur so Nester von Tumorzellen, die in die Leberzellen überzugehen scheinen, zu sehen sind, so verfügen wir noch über eine Anzahl von Präparaten, bei denen es durch gute und intensive Färbung

gelungen ist, schon mit blossem Auge, aber noch deutlicher mit schwacher Vergrösserung ein ganz charakteristisches Bild zu bekommen. Wir sehen da verschiedene Geschwulstknötchen, die zum Teil mit einer schmalen Bindegewebskapsel umgeben sind, zum Teil sich an Capillaren anlehnen, zum Teil direkt an die Leberzellen anstossen; sie differenzieren sich aber gegen ihre Umgebung ganz deutlich durch ihre im Ganzen dunklere Färbung. Die Zellen dieser Knötchen reihen sich in concentrischen Zügen an einander, indem sie nach und nach von einem Mittelpunkt wie aus sich selbst herauszuwachsen scheinen. Dadurch bewirken sie, dass die an die Knötchen anstossenden Leberzellen ebenfalls eine concentrische Anordnung annehmen. Selbst einige Nestchen von Tumorzellen und sogar einzelne Zellen in der Umgebung der Tumorknötchen heben sich durch ihre stärkere Tingierung deutlich von dem Lebergewebe ab.

Nehmen wir nun die stärkere Vergrösserung zur Hand, so fällt uns vor Allem wieder die stärkere Kernfärbung der Geschwulstpartien vor dem normalen Lebergewebe ins Auge. Wir haben die grossen, polymorphen, gelben Leberzellen mit wenig gekörntem Protoplasma und mit ebenfalls wenig gekörntem Kern, in welchem deutlich ein Nucleolus zu sehen ist. Sie bilden die etwas unregelmässig, aber im ganzen in concentrischen Zügen verlaufenden Leberbalken. Daneben finden wir die Geschwulstbalken mit ihren etwas kleinern Zellen, bei denen sowohl Protoplasma als auch Kern stark gekörnt ist. Das Protoplasma ist beinahe farblos, der Kern jedoch intensiv dunkelblau gefärbt und meistens am Rande etwas unregelmässig

ausgebuchtet. Im Kern ist immer deutlich ein Nucleolus sichtbar. Die Geschwulstbalken sind ebenfalls in concentrischen Zügen an einander gereiht, und an einzelnen Stellen, wo sie mit den Leberbalken zusammenstossen, sieht man ganz deutlich, wie die Tumorzellen die Leberzellen verdrängen, indem die letztern zum Teil zusammengedrückt und abgeplattet oder sogar etwas eingehöhlt und desshalb auch verkleinert erscheinen. Eine andere Veränderung an den Leberzellen ist nicht zu entdecken, oder etwa, dass gewisse Leberzellen schon Tumorzellen ähnlich sehen würden. Sondern immer ist ganz deutlich eine Grenzlinie zwischen aneinander stossenden Tumor- und Leberzellen zu sehen, und ein Übergang von diesen in die erstern ist nirgends zu konstatieren.

Betrachten wir noch die schon mit der schwachen Vergrösserung unterschiedenen kleinen Zellnestchen und einzelnen Zellen mit der starken Vergrösserung, so treten diese sofort wieder durch ihre stärker gefärbten Kerne und ihre etwas kleinere Beschaffenheit als Tumorgebilde vor dem Lebergewebe hervor. Ausser dass sie nicht in Balkenform angeordnet sind, ist das Aussehen dieser Zellen dasselbe wie dasjenige der in den Knötchen gelegenen Zellen. Hier ist die Verdrängung der Leberzellen nicht eine so stark ausgebildete, wenn es schon auch solche gibt, die etwas länglicher und abgeplatteter erscheinen als die normalen. Gerade an diesen Stellen ist die Differenzierung zwischen Tumor- und Leberzellen eine so deutlich ausgeprägte, wie sonst nirgends im Tumor, sowohl was ihre Färbung, als auch was ihre sonstige Beschaffenheit anbelangt, und ein Über-

gangsstadium von den einen zu den andern ist absolut nirgends zu sehen. Etwa daraus, dass hier kleine Gruppen von Zellen oder sogar einzelne Zellen im Lebergewebe zerstreut liegen, schliessen zu wollen, dass die Tumorzellen aus den Leberzellen entstanden seien, dürfen wir nicht zugeben, sondern wir müssen vielmehr annehmen, dass ihre seltsame Lagerung ausserhalb irgendwelcher Ordnung einzig und allein davon herrührt, dass der Schnitt des mikroskopischen Präparates hier zufällig durch die Peripherie von grössern oder kleinern Tumorknötchen gelegt worden ist.

An einer anderen Stelle desselben Präparates finden wir mit schwacher Vergrösserung um ein im Durchschnitt längliches, mit Blut gefülltes, venöses Gefäss einen Zellhaufen, der ausser nach einer Seite, wo ebenfalls ein mit Blut gefülltes, etwas kleineres, venöses Gefäss liegt, sonst überall von normalem Lebergewebe umgeben ist und sich von diesem wieder durch seine stärkere Färbung unterscheidet, so dass er sofort als Tumorgebilde aufgefasst wird. An zwei Stellen ziehen sich von diesem Zellhaufen aus kleine, strangförmige Ausläufer, aus den gleichen Zellen bestehend, zwischen das Lebergewebe hinein. Im Zellhaufen selber sieht man vier rundliche und ein längliches, schlauchförmiges Gebilde. Schon so, aber noch deutlicher mit der starken Vergrösserung, die jetzt eingestellt wird, unterscheiden sich die die genannten Haufen zusammensetzenden Zellen von den Leberzellen in ihrer ganzen Beschaffenheit, wie schon früher beschrieben worden ist, und sind auch scharf gegen sie abgegrenzt. Die vorhin erwähnten rundlichen Gebilde sind nichts

anderes als 8—20 und mehr Kerne enthaltende Riesenzellen, die, wenigstens eine von ihnen in besonderm Masse, eher das Aussehen von zusammengesetzten Zellen haben. Ganz sicher als Zellkomplex muss das oben angeführte schlauchförmige Gebilde angesehen werden.

Auf einem weiteren Präparate sieht man bei schwacher Vergrösserung zahlreiche strangförmige Partien, die zum Teil begrenzt sind von 4 Tumorknötchen, zum Teil sich in Ausläufern zwischen diese hinein ziehen. In diesen strangförmigen Partien zeigen sich dem Auge, unregelmässig angeordnet, wenige Leberzellenbalken und eine Reihe einzelner Leberzellen, ferner dazwischen hinein teils in kleinen Häufchen, teils einzeln Tumorzellen, die sich von den Leberzellen und den strangförmigen Partien wieder deutlich durch ihre intensivere Färbung abheben. Eines der Knötchen scheint, ohne dass ein solcher hellfarbiger Strang dazwischen läge, direkt in die Partie der Leberbalken und Leberzellen überzugehen. Es sendet auch kleine Ausläufer, bestehend aus Tumorzellen, zwischen das Leborgewebe hinein. Gegen die Tumorknötchen hin findet man 3 kleine, zum Teil mit Blut angefüllte venöse Gefässe.

Bei starker Vergrösserung fallen einem zuerst die mit dunkelblau gefärbtem Kern versehenen Tumorzellen, die teils in Häufchen, teils einzeln liegen, auf im Gegensatz zu den gelben Leberzellen und den hellrot tingierten Streifen, welch' letztere sich als Capillaren mit spärlichem Bindegewebe in ihrer Umgebung herausstellen. Die Tumorzellen zeigen die schon mehrmals beschriebene Form und Beschaffenheit,

so dass es uns erspart bleiben möge, nochmals näher darauf einzugehen. Die Leberbalken sehen zum Teil gerade, zum Teil gewunden aus, das letztere besonders da, wo sie durch Häufchen von Geschwulstzellen etwas eingeengt werden. Unter den einzeln liegenden Leberzellen, deren Leib hie und da wegen der Verdrängung durch Tumorzellen am Rande eingehöhlt und kleiner als normal zu sein scheint, finden sich drei mit sehr deutlich hervortretendem Doppelkern. Im Übrigen ist die Form und sonstige Beschaffenheit der Leberzellen immer dieselbe, wie wir sie schon bei den vorher beschriebenen Stellen gefunden haben. Etwa solche, die schon Tumorzellen ähnlich sehen, oder dann Tumorzellen, die noch teilweise das Aussehen der Leberzellen haben, sind keine zu entdecken. Auch ist überall eine scharfe Grenze zwischen aneinander stossenden Tumor- und Leberzellen zu sehen, und zwar auch da, wo das Lebergewebe durch keine Capillaren oder Bindegewebsschicht von den Geschwulstelementen getrennt ist.

Unsere Untersuchungen haben nun also ergeben, dass da, wo Tumor- und Lebergewebe aneinander stossen, im allgemeinen eine scharfe Grenze nachgewiesen werden kann. Die Tumorzellen sind durch ihre intensive Kern- und schwache Protoplasmafärbung von den Leberzellen mit gelbem Protoplasma scharf zu unterscheiden. Die Tumorelemente bilden bald breitere, bald schmälere Züge. In der Mitte der Tumorknoten sind sie meist aus vielen Zellreihen zusammengesetzt, am Rande oft nur aus einer Zellreihe. Charakteristisch ist nun, dass diese Zellreihen oft nicht radiär vom Mittelpunkt des Tumors ausstrahlen,

sondern im Ganzen eher concentrisch gelagert erscheinen. Dadurch nehmen sie dann eine parallele Anordnung an zu den gleichfalls concentrisch um den Tumor sich anordnenden Leberzellenreihen. Diese Anordnung der Leberzellenreihen ist zum Teil die Folge einer Verdrängung durch die rundlichen Tumorknoten. Die Tumorstränge treten aber auf diese Weise in eine charakteristische Beziehung zu den Leberzellen. Da sie am Rande in ihrer schmalen Beschaffenheit den Leberzellen parallel laufen, so gewinnt es bei schwacher Vergrösserung den Anschein, als handle es sich bei ihnen um Leberzellenreihen, die sich in Tumorgewebe umgewandelt hätten. In Wirklichkeit aber handelt es sich darum, dass die Tumorzellen in der Richtung der Leberzellenreihen wachsen, indem sie diese nach und nach verdrängen. Sie wachsen also zwischen den Capillaren, die ihnen die Richtung angeben, und so müssen sie den Leberzellen parallel sein. Die starke Vergrösserung hat uns von der Richtigkeit dieser Auffassung überzeugt.

Nun gibt es freilich noch Stellen, an denen die Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen nicht absolut scharf ist, wo man sie wenigstens nicht deutlich sieht. Hier könnte man an einen Übergang denken. Allein die Bilder sind nur unklar, nicht aber im Sinne eines Überganges zu verwerten. Wäre dieser vorhanden, so müsste man allmählich eine Umwandlung der Leberzellen in Tumorzellen verfolgen können. Davon ist aber keine Rede. Die Unklarheit solcher Stellen liegt an einer ungünstigen Schnittrichtung, an einer Verschiebung der Zellen.

Wir fassen also zusammen, dass wir nirgendwo einen Übergang der Leberzellen in Tumorzellen sehen konnten.

Vergleichen wir nun unsere Befunde mit denen Siegenbeeks van Heukelom, und zwar zuerst in seinem Fall II mit den Figuren 7 und 8 auf Tafel VIII. Gleich wie in unserm Fall sieht man die Tumorzellen in breiten, ungleichmässigen Balken parallel den normalen oder durch Verdrängung abgeplatteten Leberzellenreihen dahinziehen. Besonders in Fig. 7 erscheinen eine Reihe von Leberzellen hochgradig atrophisch unter dem Druck des direkt angrenzenden Tumors. An mehreren Stellen stossen aber die Tumorbalken mit den in gleicher Richtung liegenden Leberzellenreihen zusammen, und diese bilden gleichsam die Fortsetzung von jenen. Hier kann man dann ihr Verhältnis deutlich erkennen. Nun schreibt Siegenbeek van Heukelom: „Die Leberzellen und Bälkchen verhalten sich normal. In solch' einem unveränderten Bälkchen sieht man nun plötzlich neben ein oder zwei Leberzellen, die, was den Kern und das Protoplasma betrifft, normal sind, eine Anzahl Zellen auftreten, deren Protoplasma etwas grobkörniger ist, die eigentümliche Leberzellenfarbe verloren hat und sich etwas weniger mit Eosin färbt. Die Kerne sind im Mittel etwas grösser, als es die Leberzellenkerne im Mittel sind. Die Grenzen dieser Zellen lassen sich oft nur schwer erkennen. Letztere sitzen wie aufeinander gedrängt in dem etwas verbreiterten Bälkchen oder setzen eine Strecke weit das Bälkchen in gleicher Dicke fort; weiterhin wird dasselbe dann stets breiter. Wo das Capillar-

Endothel neben dem normalen Leberbalken sichtbar ist, setzt es sich ununterbrochen längs dem breiter gewordenen Bälkchen atypischer Zellen fort. Man kann also sagen, dass die Bälkchen und Schläuche der Neubildung den Leberbälkchen ganz analog sind. In dem Endothel sieht man nichts von Proliferation.

Wenden wir uns nun vom normalen Leberbälkchen zu den atypischen Zellen, so erregen zwei Erscheinungen unsere Aufmerksamkeit.

Erstens kann man bisweilen sehr deutlich wahrnehmen, dass sich die Grenzen zwischen zwei in dem Bälkchen nebeneinander liegenden Leberzellen, also an der Stelle, wo die Gallencapillare sich befindet, direkt als eine Linie zwischen den zuerst auftretenden atypischen fortsetzt. Zweitens sieht man mitunter in dem Bälkchen, und zwar in gleicher Höhe, rechts eine normale Leberzelle, links ein atypisches Element auftreten (Fig. 7 und 8). Ferner bemerkte ich ein einziges Mal auf der Grenzlinie, welche die Gallencapillare fortsetzt, ein homogenes, gelbliches, glänzendes Pünktchen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die ersten atypischen Elemente ganz so wie die Leberzellen liegen. Denkt man sich die Neubildung nun wie oben beschrieben, als aus schlauchförmigen Fasern bestehend, dann müssen deren Lumina mit denen der Gallencapillaren übereinstimmen. Das scheint mir denn auch wirklich der Fall zu sein. Wir haben es hier alsdann mit atypischer Zellenbildung zu thun, die von den Leberbälkchen ihren Ausgang nimmt und den Typus von Schläuchen zeigt, die aus atypischen Leberzellen bestehen.“

In Fig. 7 soll also ein Übergang der Tumorzellen in Leberzellen zu sehen sein. Wir können uns dieser Auffassung nicht anschliessen. Wir sehen beim ersten Blick sogleich eine deutliche Grenze zwischen beiden. Bei *b* ist eine vordringende Tumorzelle gegen eine Leberzellenreihe in weiterm Vordringen begriffen und hat nun in die zunächst anstossende Leberzelle einen concaven Eindruck gemacht. Was nach unten von *b* liegt, sind alles Tumorelemente, was nach oben liegt, meist normale Leberzellen. Nun ist neben *b* auch eine mit Vacuolen versehene Zelle zu sehen, die wir für eine untergehende Leberzelle halten. Von einem Übergang der beiden Teile ineinander oder von sog. atypischen Zellen vermögen wir nichts wahrzunehmen. Ebensowenig ist dies der Fall bei dem Tumorbalken, der mit *e* bezeichnet ist. Auch hier grenzen sich Tumorzellen und Leberzellen etwa in der Höhe von *b* gut von einander ab. Von atypischen Zellen ist nichts zu sehen, und haben wir oben die Leberzellen mit feinkörnigem hellrotem Protoplasma und kleinem, wenig gekörntem Kern, unten dran die Tumorzellen mit fast farblosem Protoplasma und etwas grösserem, stärker gefärbtem und mehr gekörntem Kern. Allerdings haben auch wir auf unseren Präparaten sowohl unter den Leberzellen als auch unter den Tumorzellen solche von veränderter, unregelmässiger Form gesehen, konnten dies aber nur auf eine Verdrängung von Seiten der Tumorelemente zurückführen, ohne sie als Übergangsformen ansehen zu müssen. Noch weit deutlicher ist die Grenze zwischen Leber- und Tumorzellen in Fig. 8 zu konstatieren. Hier sieht man am

untern Rande der Figur den dicken Tumorzellenbalken in scharfer Grenze gegen die gleich gerichtete Leberzellenreihe mit einem chromatinreichen Kern *b*, auf dessen Bedeutung wir unten noch eingehen werden. Dass die Leberzellenreihe gegen den Tumorbalken hin breiter wird und auch dieser bis gegen *e* sich selbst noch verbreitert, ist uns kein Beweis, dass hier ein Übergang von Leber- zu Tumorelementen stattfindet. Über dieser Partie liegen weitere parallel gerichtete Leberzellenreihen, die gegen den Tumor und auch teilweise unter sich durch Capillaren getrennt sind. Einzelne Leberzellen enthalten auch hier einen grösseren und chromatinreichen Kern. Im übrigen unterscheiden sich Tumor- und Leberzellen in ihrer Beschaffenheit durch die gleichen Merkmale von einander, wie wir bei Fig. 7 beschrieben haben.

Über Fall I zu Figur 1 und 2 auf Tafel VII sagt Siegenbeck van Heukelom unter Anderm Folgendes: „Untersucht man die kleinsten uns interessierenden Gruppen und die darum verlaufenden normalen Leberbälkchen mit stärkerer Vergrösserung, dann zeigt sich, dass die umgebenden Leberbälkchen an gewissen Orten gleichsam concentrisch darum hinlaufen. Sie sind teilweise von normaler Breite. Häufig laufen sie stark tangential auf den Knoten zu, und wo dies der Fall ist, sieht man die sogleich zu beschreibenden Veränderungen in deutlichster Weise auftreten. Folgt man einem solchen, tangential nach dem Neoplasma hinlaufenden Bälkchen Leberzellen, so sieht man, dass plötzlich eine der Zellen im Vergleich mit ihrem Vorgänger riesengross erscheint, ja, man bemerkt in seltenen Fällen, dass

die Zelle an der einen Seite von normaler Breite, an der andern dagegen stark vergrössert und so gewissermassen flaschenförmig geworden ist. Die darauffolgende Zelle zeigt dies in noch stärkerm Masse, und dahinter erscheinen in dem nun schon atypisch gewordenen Bälkchen mehrere Zellen in unregelmässigen Reihen, bis dasselbe ungestaltet dick geworden ist und eine Anzahl von polymorphen Zellen umfasst. Ein derartig stark verbreitertes, aus schon gänzlich atypisch gewordenen Zellen bestehendes Bälkchen kann dann noch, ebenso wie die umgebenden Leberbälkchen, in mehr oder weniger tangentialem Verlauf verharren."

Also, wie auch wir es gefunden haben, sind sowohl in Fig. 1 als auch 2 Leber- und Tumorbälkchen concentrisch angeordnet und erstere wegen Verdrängung durch die letztern gleichsam atrophisch geworden. Nun soll in Fig. 1 bei *a* ein direkter, bei *c* ein allmählicher Übergang von normalen Leberzellen zu sogen. atypischen Elementen stattfinden, indem die Zellen sich vergrössern und die Kerne unregelmässig geformt werden. Für uns liegt aber in diesen Befunden kein ausreichender Beweis eines Überganges. Die Grenze ist allerdings nicht überall so scharf zu sehen, wie in den Figuren 7 und 8, aber das liegt teils an der geringeren Vergrösserung, teils an der für die Erkennung der Verhältnisse nicht recht geeigneten Färbung. In unsern Präparaten waren, wie wir betonten, Tumor- und Leberzellen stets scharf von einander abgegrenzt, dadurch dass diese das Orange sehr intensiv aufgenommen hatten. So konnten wir überall die Grenze erkennen, und wir

zweifeln nicht daran, dass sie in gleicher Weise auch in den Präparaten Siegenbeek's van Heukelom hervorgetreten sein würde. Da es aber in seinen Zeichnungen nicht so klar ist, so müssen wir uns damit begnügen, auf ein paar Stellen hinzuweisen, an denen auch in ihnen die Grenze deutlich zu sehen ist. So sehen wir auf Fig. 2 die Leberbälkchen bei *a* von den Tumorbälkchen bei *c* getrennt, und müssen wir die Zellen bei *b*, die im Stadium der ersten Umänderung sein sollen, als normale oder vielleicht infolge von Verdrängung durch die Geschwulstzellen etwas zusammengedrückte Leberzellen ansehen. Gerade bei *b* ist die Stelle, wo ein von unten herkommendes Leberbälkchen an ein Tumorbälkchen heranreicht, aber bei genauem Zusehen nicht direkt in dasselbe übergeht, sondern eine, wenn auch nicht ganz deutlich angedeutete Grenze unterscheiden lässt.

Nun müssen wir noch mit einigen Worten auf den von Siegenbeek van Heukelom besonders betonten Umstand eingehen, dass in dem an den Tumor angrenzenden Lebergewebe sich Zellen finden, die sich durch ihre Grösse und einen chromatinreichen Kern auszeichnen und ein Übergangsgebilde zu den Tumorzellen darstellen sollen. Aber wir können uns mit dieser Auffassung nicht befreunden. Man findet wohl solche Leberzellen auch ohne alle direkte Beziehung zum Tumor, so z. B. in der Figur 8 Siegenbeek's van Heukelom. Aber wir wollen das nicht als besonders wichtig ins Auge fassen. Wir fragen uns, worin liegt denn der Beweis, dass diese grossen Leberzellen zu Tumorzellen werden? Sahen wir denn irgendwo, dass diese Leberzellen für sich wachsen und etwa unabhängig von

den grössern Knoten kleine selbständige Knötchen bilden? Oder sahen wir irgendwo, dass die Leberzellenreihen, die direkt an den Tumor anstossen, sich kontinuierlich in solche grossen Elemente umwandeln, und dass so Tumorbalken und Leberzellenbalken ganz allmählich ineinander übergiengen? Sahen wir nicht vielmehr, dass überall eine mehr oder weniger scharfe Grenze existiert? Unserer Meinung nach haben also die veränderten Leberzellen nicht die Bedeutung sich umwandelnder Elemente. Sie sind auch durchaus nicht eine Eigentümlichkeit des Lebergewebes bei Adenomen. Sie finden sich auch, wie Ribbert*) hervorgehoben hat, in der Umgebung metastatischer Carcinome, wobei denn wohl Niemand mehr einen Übergang von Leberzellen in Tumorzellen annimmt. Wo aber solche grossen Zellen direkt an der Grenze von Tumor- und Lebergewebe liegen, da handelt es sich meist schon um Tumorzellen selbst, und zwar um die am weitesten vorgeschobenen, aber nicht um umgewandelte Leberzellen. Selbstverständlich ist es andererseits auch möglich, dass eine in jenem Sinne vergrösserte Leberzelle einmal an die Tumorzellen anstösst.

Fassen wir schliesslich die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammen, so gehen sie dahin, dass, wie alle andern Tumoren, auch das maligne Adenom der Leber nur aus sich heraus wächst, und niemals dadurch sich vergrössert, dass bis dahin normale, anstossende Leberzellen sich in Tumorzellen umwan-

---

*) Über Rückbildung an Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste Bibl. med. C. Heft 9.

delten. Die Geschwulstzellen haben also keine inficierende Eigenschaft. Wir bestätigen also dadurch die Auffassung von Ribbert, die er in zahlreichen Arbeiten niedergelegt hat, dass aus den Randteilen von Tumoren unter keinen Umständen auf die Genese derselben geschlossen werden darf.

Was nun Siegenbeek van Heukelom angeht, so sind wir der Meinung, dass durch seine Untersuchungen nicht das bewiesen wurde, was er daraus ableiten zu können glaubt. Seine Bilder stimmen in allen Punkten mit den unsrigen überein, aber unsere Deutung ist eine andere. Wo er Übergänge von Leber- in Tumorzellen sieht, finden wir eine mehr oder weniger deutliche Grenze zwischen beiden Elementen. Wir erklären also seine Figuren so, dass überall da, wo er eine Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen annimmt, es sich lediglich darum handelt, dass diese letztern in ihrer strangförmigen Anordnung an jene herangewachsen sind und sie allmählich verdrängen.

Unsere Auffassung ist zweifellos die einfachere und natürlichere. Sie geht nicht auf eine völlig unerklärbare inficierende Eigenschaft der Tumorzellen zurück, sie verlangt von uns nicht, dass wir uns in Spekulationen darüber verlieren, wie denn die Leberzellen sich sollten in Tumorzellen umwandeln können. Sie setzt nichts voraus als den einmal vorhandenen Tumor, über dessen erste Genese wir hier nicht reden wollen. Er wächst aus sich heraus und verdrängt allmählich das normale Lebergewebe. Diese Auffassung reicht völlig aus, um alle Wachstumserscheinungen zu erklären.

Wenn man aber bei der Auffassung, wie sie Siegenbeek van Heukelom verteidigt, stehen bleiben will, so müssen wir zum Mindesten verlangen, dass wir ganz andere Beweise erhalten, als wie er sie zu leisten versucht hat. Ein so völlig unerklärbarer, wir möchten sagen geheimnisvoller Vorgang, wie er dadurch gegeben sein soll, dass die Geschwulstzellen fähig sind, die Leberzellen in Tumorzellen umzuwandeln, müsste in ganz unanfechtbarer Weise bewiesen werden, damit man sich entschliessen könnte, ihn zur Erklärung des Wachstums der Neubildung heranzuziehen.

Am Schlusse meiner Arbeit angelangt, sei es mir noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Ribbert, meinen besten Dank auszusprechen für die gütige Überlassung des Themas und die bereitwillige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.